Neue Synthesen in der Cumarinreihe

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

genehmigt

von der Philosophischen Fakultät

der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Von

Wolfgang Ponndorf
aus Weimar

Tag der Promotion: 14. Januar 1918

0

Referenten:

Prof. Dr. Beckmann
Prof Dr. Gabriel

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

Meinen Eltern

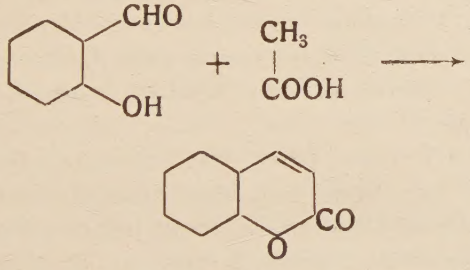
Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544328_0071

Einleitung.

Die Chemie der Cumarine ist im großen und ganzen durch die klassischen Synthesen zweier Forscher erschlossen worden:

Es waren dies W. H. Perkin sen., der im Jahre 1868 seine bekannte Cumarinsynthese aus Salicylaldehyden und aliphatischen Carbonsäuren veröffentlichte[1], und von Pechmann, dem wir die Grundgedanken und ersten Beispiele der Synthesen aus Phenolen und β-Ketonsäuren[2] bezw. Aepfelsäure[3] verdanken. Folgende Skizzen veranschaulichen übersichtlich die von den genannten Forschern gefundenen Vorgänge:

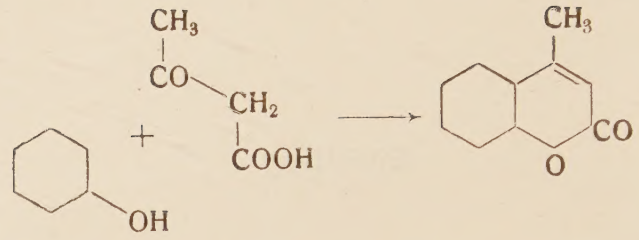


Perkin

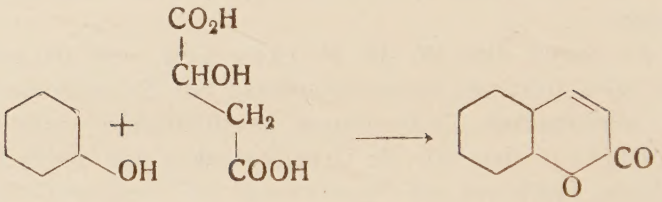
1. Sir William Henry **Perkin** († 1907) Soc. (2) 6, 53: „On the artificial production of Coumarin and formation of its homologues".

2. **v. Pechmann** und **Duisberg** Ber. 16, 2119. (1883): „Ueber die Verbindungen der Phenole mit Acetessigester".

3. Ber. 17, 929 (1884): „Neue Bildungsweise der Cumarine".



und



Pechmann.

Die beiden Wege zur Erzielung von α-Benzopyronen haben eine gewisse Aehnlichkeit, da bei beiden der Ringschluß zum Pyronkern einerseits durch Veresterung einer phenolischen Hydroxylgruppe mit einer Carboxylgruppe geschieht und andererseits eine Aldehyd- bezw. Ketonkondensation erfolgt.

Bei der Perkinschen Reaktion sitzt die Carbonylgruppe am Benzolring und das Zusatzstück (Essigsäure) besteht aus zwei Gliedern, während bei den Pechmannschen Synthesen die Carbonylgruppe an einer dreigliedrigen Komponente sich befindet.

Die glückliche Modulationsfähigkeit und gegenseitige Ergänzung dieser beiden Wege hat die Cumarinreihe gut zugänglich und zu einem viel bearbeiteten Gebiete gemacht.

Während die Perkinsche Synthese verhältnismäßig leicht Substitutionen im Pyronring zuläßt und solche im Benzolring nur schlecht erlaubt, sind bei den

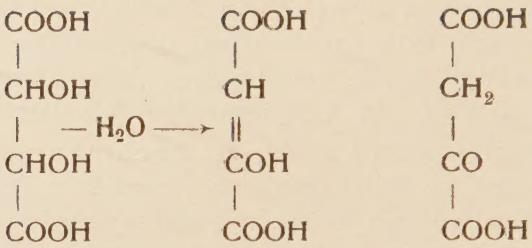
Pechmannschen Synthesen Substitutionen im Pyronring nur schwierig vorzunehmen, dagegen unschwer im Benzolring, da die substituierten Phenole leichter zugänglich sind, als die entsprechenden Salicylaldehyde.

Verfolgt man die Literatur der Pechmannschen Synthesen weiter, so findet man eine ausgedehnte Bearbeitung dieses Gebietes durch Anwendung einer großen Anzahl verschieden substituierter Phenole, besonders in Form der Kuppelung mit Azetessigester bezw. Aepfelsäure, während die angewandte β-Ketonsäure nur verhältnismäßig selten variiert wurde.

Von dem- Gesichtspunkte ausgehend, daß eine Variierung der β-Ketonsäure wünschenswert sei und ein Ersatz der Methylgruppe im Azetessigester durch eine Gruppe negativen Charakters bisher nur in ganz vereinzelten Fällen in der Literatur beschrieben wurde, ferner daß bei Kondensationen mit Phenolen über den Einfluß einer Carboxylgruppe in Nachbarstellung zum Carbonyl nur eine einzige Beobachtung von Pechmann und Krafft[4], nämlich bei einer Kondensation von Phenol mit Oxalessigester vorlag, die den Beweis erbrachte, daß auf diesem Wege tatsächlich Produkte der Cumarinreihe erhalten werden und keine Chromone bezw. Cumaranone, wurden in vorliegender Arbeit besonders eingehend die Oxalessigsäure und die — ein Mol. Wasser mehr enthaltende — Weinsäure zu den Kondensationen mit Phenolen herangezogen. Der Konstitution nach stellt die Weinsäure zwar keine β-Ketonsäure dar, doch kann man sich die Oxalessigsäure aus der Weinsäure durch Austritt von 1 Mol. Wasser und Umlagerung im Sinne des Schemas:

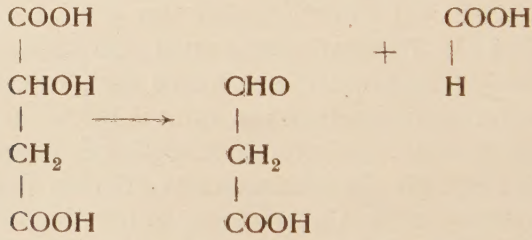
---

4. Ber. 34, 422 (1901).

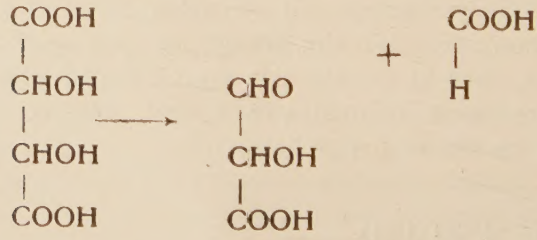


entstanden denken.

Andererseits steht bekanntlich die Weinsäure auch in sehr einfacher Beziehung zur Aepfelsäure und es lag die Möglichkeit vor, daß die Weinsäure unter dem Einfluß der kondensierenden Schwefelsäure ganz ähnlich dem von Pechmann bei seiner zweiten Cumarinsynthese angenommenen Zerfall der Aepfelsäure in Malonsäurehalbaldehyd und Ameisensäure (bezw. Kohlenoxyd und Wasser)



in Tartronsäurehalbaldehyd und Ameisensäure gespalten



werden würde. Hiervon wird später noch die Rede sein.

Kondensationen von Phenolen und Oxalessigester.

Die Pechmannschen Synthesen leiden ebenso wie die Perkinschen Synthesen zum Teil ganz allgemein an schlechten Ausbeuten. Allerdings werden bei ersterer die Ausbeuten im Gegensatz zur Perkinschen Synthese mit steigender Größe der Homologen ergiebiger, jedoch ist es für viele Zwecke nicht nur wünschenswert, sondern sogar unerläßlich, unter den günstigsten Bedingungen zu arbeiten, insofern als bei schlecht reagierenden Phenolen — wie bei dem Aufbau des Cumarins selbst, d. i. aus Phenol und Aepfelsäure[5] — eine Kondensation nur unter Beobachtung der günstigsten Bedingungen zu einem greifbaren Ziele führt.

Herr Prof. Simonis veranlaßte mich, die Kuppelung von Phenolen mit Oxalessigester (die bisher nur in einigen Fällen ausgeführt worden ist) unter besonderer Berücksichtigung der als günstigst erkannten Kondensationsbedingungen zu studieren und dabei festzustellen, ob die Arbeitsweisen, die von Simonis und Mitarbeitern als die vorteilhaftesten für Pechmannsche Synthesen ausgearbeitet worden waren, insbesondere die Anwendung von 70—80%iger wässriger oder alkoholischer Schwefelsäure als Kondensationsmittel, auch bei diesen Synthesen als maßgebend zu betrachten seien.

Dies konnte in der Folge in vollem Maße bestätigt werden. Es gelang auf diesem Wege, in zum Teil sehr guter Ausbeute aus Phenolen und Oxalessigsäureäthylester eine ganze Reihe von Cumarinen zu erzielen, die größtenteils bisher unbekannt waren und deren Bildung in isolierbarer Menge offenbar nur durch Anwendung von obigen Kondensationsmitteln ermöglicht wurde. Die Ergebnisse erbringen eine wesentliche Erweiterung und Vertiefung dieses Son-

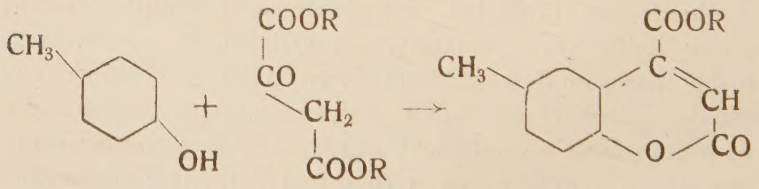
5. Simonis und Goldenzweig, Ber. 48, 1583.

dergebietes der Cumarinreihe, sowie Richtigstellungen der vorhandenen Literaturangaben. Besonders muß den Ausführungen in einer neuen Publikation des Journal of the Chem. Soc. of London von Biman Bihary Dey[6] in manchen Punkten widersprochen werden, welch letzterer in dieser über 100 neue Körper enthaltenden Arbeit offenbar die diesbezüglichen Einzelreaktionen nicht — wie wünschenswert — bis in die Details hinein verfolgt hat.

An Hand von eingehenden Versuchen wurde festgestellt, daß die, besonders bei den niedrigen Phenolen erzielten, ungünstigen Ausbeuten ihren Grund in der leichten Sulfurierung der Phenole haben, da die entstandenen Sulfosäuren nicht mehr zu Cumarinen kondensiert werden können.

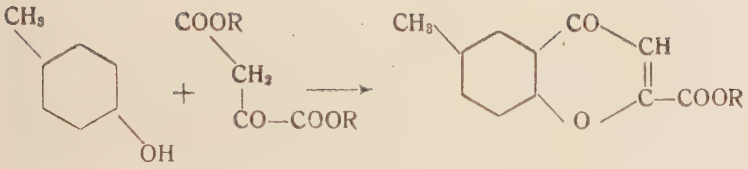
Bei den in vorliegender Arbeit beschriebenen Kondensationen von Phenolen mit Oxalessigester wurde stets die Bildung von Cumarincarbonsäurederivaten beobachtet. Zunächst wurde die Kondensation von Phenol und Oxalessigester zur Cumarin-4-carbonsäure unter den veränderten Bedingungen ausgeführt und das entstehende Produkt mit dem von Pechmann erhaltenen verglichen. Dann wurde die gleiche Arbeitsweise auf die Kresole übertragen. Da hier keine älteren Angaben bezw. bekannten Körper vorlagen, so konnte nicht ohne weiteres entschieden werden, nach welcher von den beiden möglichen Richtungen (I und II) die Kondensation hier verlaufen würde:

I

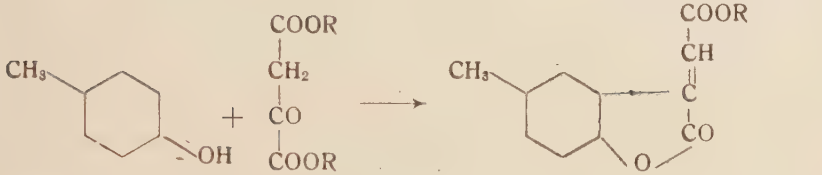


bezw.

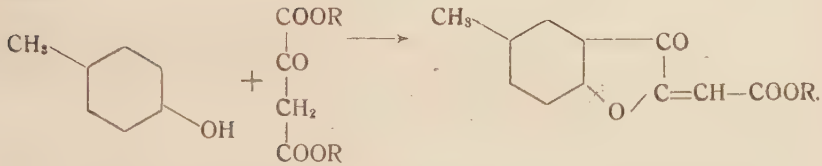
6. B. B. Dey, Journal of the Chem. Soc. 107, 1644 (1915). CBl. 1916 I 248.



II.



bezw.



Wie man sieht, erhält man (theoretisch) verschiedene Körperarten, je nachdem die Esterifizierung mit dem Phenol an der einen Carboxäthylgruppe des Oxalessigesters oder der anderen erfolgt, — da beide nicht gleichwertig sind. Beim p-Kresol ergeben sich obige vier Möglichkeiten der Reaktion. Um für beide obigen prinzipiellen Fälle eine Entscheidung herbeizuführen, lag der Weg nahe, die beiden veresterten Carboxylgruppen der Oxalessigsäure durch ungleiche Alkyle verschieden zu machen und dann zu sehen, welches von beiden eliminiert werde. Wenn bei Verwendung von beispielsweise Oxalessigsäure m e t h y l ä t h y l ester die erhaltene Verbindung eine Carboxy m e t h y l gruppe besaß, so konnte es sich nur um einen Chromon- bezw. Cumarinkörper handeln.

Das war nach den Versuchsergebnissen auch der Fall:

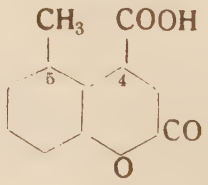
die erhaltene Verbindung aus Oxalessigsäuremethyläthylester und p-Kresol war ein Methylester.

Welches Produkt aber nun sich gebildet hatte, das Chromon- oder Cumarinprodukt, mußte der Abbau leicht erkennen lassen. Ein solcher kann auf oxydativem Wege erfolgen oder durch Entkarboxylierung zum Grundkörper. Letzterer Weg wurde gewählt und führte glatt und sicher zum Ziel, indem die beim Verseifen des Esters erhaltene Carbonsäure zum bekannten 6-Methylcumarin abgebaut werden konnte.

Was die Ausbeuten anbelangt, so wurden die ergiebigsten mit p- und m-substituierten Phenolen erhalten. Auch die zunehmende Größe der Homologen des Phenols beeinflußte die Ausbeuten in günstigem Sinne. Der Grund zu diesem Verhalten dürfte wohl in der auch an anderer Stelle beobachteten Labilisierung der Wasserstoffatome am Benzolkern durch Alkyl bezw. Halogen, Amido- oder Hydroxylgruppe in Para- und Metastellung zu suchen sein.

Im weiteren Verlaufe meiner Untersuchungen gelang es, aus Methylphenolen und Oxalessigester eine neue Klasse von polycyklischen Pyronen zu erhalten — Cumarine mit drei kondensierten Kernen —, die ihrer Konstitution nach als Indenocumarine bezeichnet werden können.

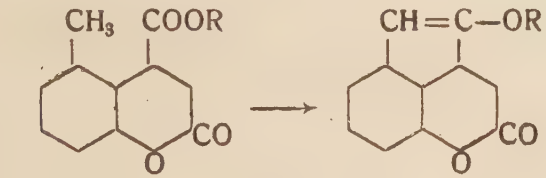
Bisher war es noch nicht gelungen, ein Derivat einer in 5-Stellung methylierten Cumarin-4-carbonsäure



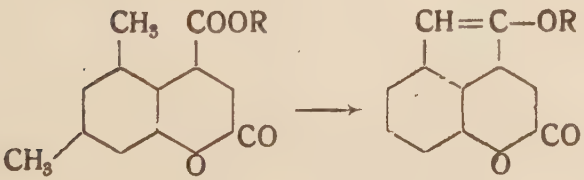
zu erhalten.

Es war denkbar, daß in obigem Falle eine erneute Kondensation der in peri-Stellung stehenden Methyl- und Carboxylgruppe unter Schließung eines dritten Ringes zu einem Oxyindenocumarin erfolgen würde.

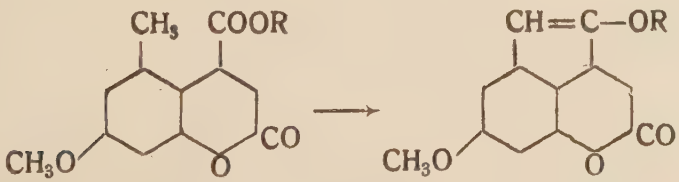
Tatsächlich verliefen dann auch die Kondensationen mit dem m-Kresol und anderen in m-Stellung methylierten Phenolen verschieden von denen mit o- und p-Kresolen. Es wurden bei ersteren, und zwar ausschließlich bei diesen, bei den Kondensationen mit Oxalessigester neben den normalen Methylcumarin-carbonsäureestern Körper erhalten, die nach Analyse und Eigenschaften als Aethoxyindenocumarine anzusprechen waren und deren Bildung nach dem oben Gesagten ohne weiteres verständlich ist:



dsgl.

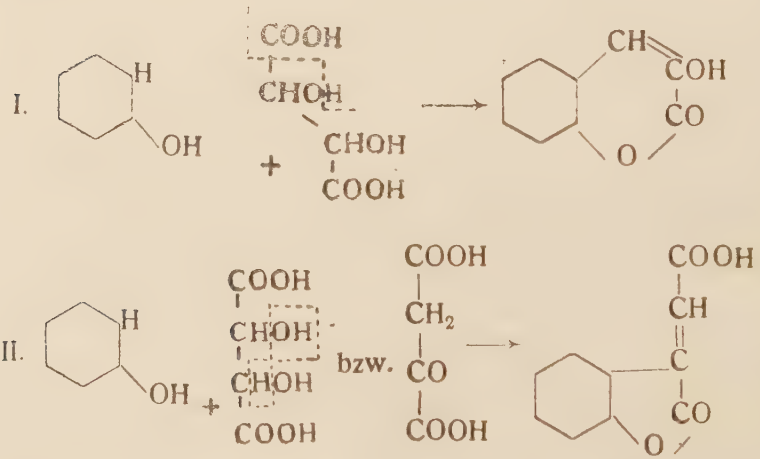


dsgl.



Kondensationen von Phenolen mit Weinsäure.

Die Weinsäure ist bisher zu Cumarinkondensationen noch nicht herangezogen worden. Insofern stand man also auf einem bisher unbeackerten Boden. Der Theorie nach konnte man bei der Kondensation von Weinsäure mit Phenolen verschiedene Reaktionsverläufe voraussehen. Nahm man den Eintritt der beiden im Anfang der Arbeit als für Perkinsche und Pechmannsche Cumarinsynthesen charakteristisch bezeichneten Reaktionen — einerseits Veresterung einer Carboxylgruppe mit einem phenolischen Hydroxyl und andererseits eine Aldehyd- bezw. Ketonkondensation der Komponente mit einem orthoständigen Wasserstoff am Benzolring — an, so war neben der Bildung von Cumarinderivaten auch eine solche von Cumaranonderivaten zu erwarten:



Die Beobachtung von ausgesprochener Rotfärbung des Reaktionsgemisches besonders beim Phenol selbst und bei Anwendung starker Säuren (auch Phosphorsäure), sowie bei schnellem Erhitzen, ferner auch die Gewinnung einer

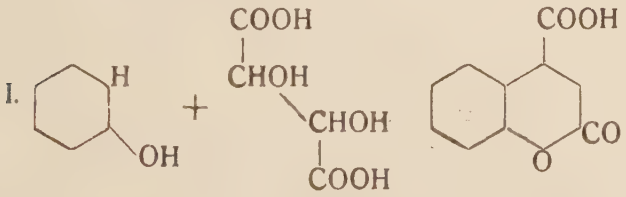
unter Einfluß des Luftsauerstoffes vorübergehend rot werdenden harzigen Substanz, ließ die Bildung von Cumaranonderivaten als nicht unmöglich erscheinen. Diese Frage wurde hier nicht näher untersucht, da die Produkte keine Cumarine darstellen und nur insofern beachtet werden mußten, als sie naturgemäß die Reindarstellung der Cumarine erschwerten und die Ausbeuten herabsetzten.

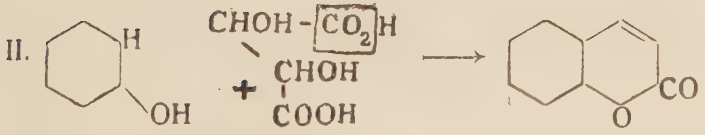
Im Fall I waren übrigens drei Wege, in denen die Kondensation zu Cumarinen verlaufen konnte, denkbar:

1. 1 Mol Phenol kann sich mit 1 Mol Weinsäure unter Abspaltung von 3 Mol Wasser zu Cumarin-4-carbonsäure kondensieren (siehe das folgende Schema I). Diese Reaktion konnte jedoch nicht beobachtet werden;

oder:

2. 1 Mol Phenol kondensiert sich mit 1 Mol Weinsäure unter Abspaltung von 3 Mol Wasser wie I und gibt noch 1 Mol Kohlendioxyd ab (Schema II):

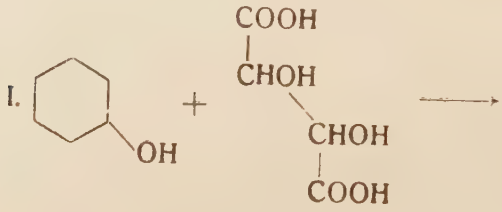


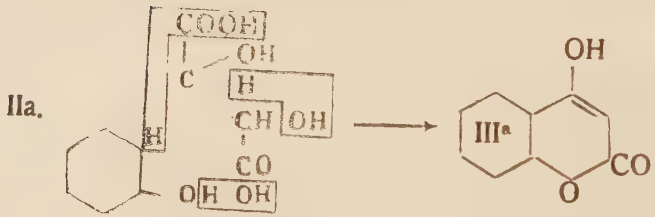


Diese Reaktion, nach welcher Cumarin selbst entstehen würde, findet nachweisbar statt, jedoch gelang es, nur Spuren von Cumarin, die nur durch den auftretenden Geruch und Schmelzpunkt festgestellt werden konnten, zu erhalten.

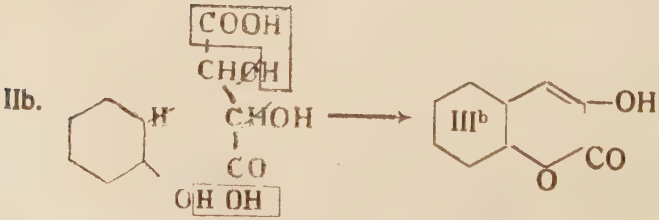
In der Hauptmenge verläuft die Reaktion in dem Sinne, daß:

3. 1 Mol Phenol mit 1 Mol Weinsäure unter Austritt von 2 Mol Wasser und Abspaltung von Ameisensäure (bezw. Kohlenoxyd und Wasser) sich zu Oxycumarinen kondensieren:





oder evtl. auch



Damit ist die weiter oben (siehe S. 8) aufgeworfene Frage, ob die Weinsäure nach Abspaltung von Wasser in Oxalessigsäure oder in Tartronsäurehalbaldehyd + Ameisensäure übergehen würde, insofern geklärt, als durch den nega-

tiven Ausfall der beiden ersten Möglichkeiten erwiesen ist, daß die Bildung von Oxalessigsäure — die hier Fall 1 und 2 vorausgesetzt hätte — nicht oder doch nur in sehr beschränktem Maße eintritt.

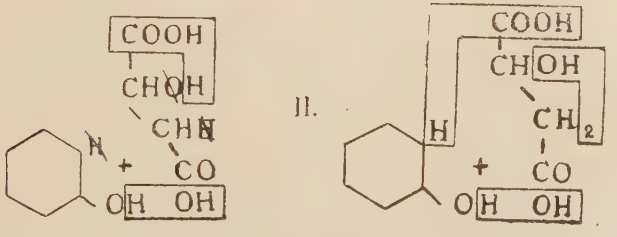
Es war nun noch die Frage nach der Konstitution der entstehenden Oxycumarine zu entscheiden, d. h. ob 3- oder 4-Oxycumarin gebildet wird; denn theoretisch kann beides entstehen (II a und II b auf vor. Seite).

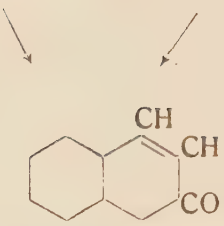
Nimmt man den Vorgang so an, wie bei der Aepfelsäure-Kondensation mit Phenolen bisher angenommen wurde (II b und III b), so mußte sich 3-Oxycumarin ergeben. Die erhaltenen Oxycumarine hatten jedoch stark saure Eigenschaften und waren in Soda löslich! Hierfür gab die Stellung 3 der Hydroxylgruppe am Cumarinkern keine Erklärung.

Dagegen konnte auf anderem Wege einwandfrei nachgewiesen werden, daß die erhaltenen Oxycumarine die Hydroxylgruppe in 4 substituiert haben (siehe weiter unten).

Damit ist jedoch die bisherige Ansicht von Pechmann und Duisberg, daß die Aepfelsäure bei den Cumarinkondensationen unter dem Einfluß von Schwefelsäure in Ameisensäure und Malonsäurehalbaldehyd zerfällt (siehe das folg. Schema I), hinfällig geworden.

Vielmehr muß angenommen werden, daß eine Carboxylgruppe mit einem am Benzolkern zur Hydroxylgruppe o-ständigen Wasserstoff sich als Ameisensäure abtrennt und die Kondensation unter Veresterung und Austritt von 1 Mol Wasser verläuft (II):





Diese Anschauung erhält eine Stütze in der Beobachtung, daß die Kohlenoxydentwicklung in einem Gemisch von Weinsäure und 80%iger Schwefelsäure bei Anwesenheit von Phenolen schon bei 135° einsetzt, während ohne Phenol dieselbe erst bei 155° beginnt.

Der Beweis, daß 4-Oxycumarine bei der Kuppelung von Weinsäure mit Phenolen gebildet werden, wurde dadurch geführt, daß es gelang, das 7-Methyl-4-oxycumarin[7], welches Anschütz und Mitarbeiter schon auf anderem Wege erhalten hatten, durch Kondensation von m-Kresol und Weinsäure zu gewinnen.

Die Ausbeuten, die bisher erzielt wurden, waren bei den niederen Vertretern der Phenole, besonders beim Phenol selbst, sehr gering. Beim Phenol gelang es nicht, das erwartete 4-Oxycumarin (die „Benzotetronsäure")[8] in analysierbarer Menge zu erhalten.

Bei den höheren Homologen, besonders beim sym. Xylenol, waren die Ausbeuten jedoch gut.

Durch zahlreiche Ansätze wurde festgestellt, daß es am günstigsten ist, mit 70—80%iger Schwefelsäure als Kondensationsmittel bei einer Temperatur von 130—145° zu arbeiten.

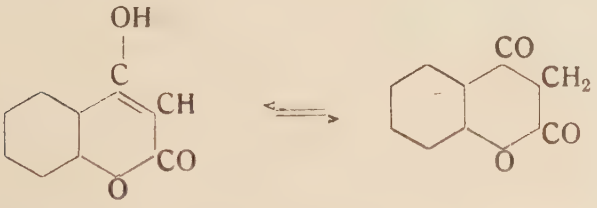
Die 4-Oxycumarine oder „Benzotetronsäuren" beanspruchen besonderes Interesse, weil sie einerseits durch

---

7. Ann. 367, 236.

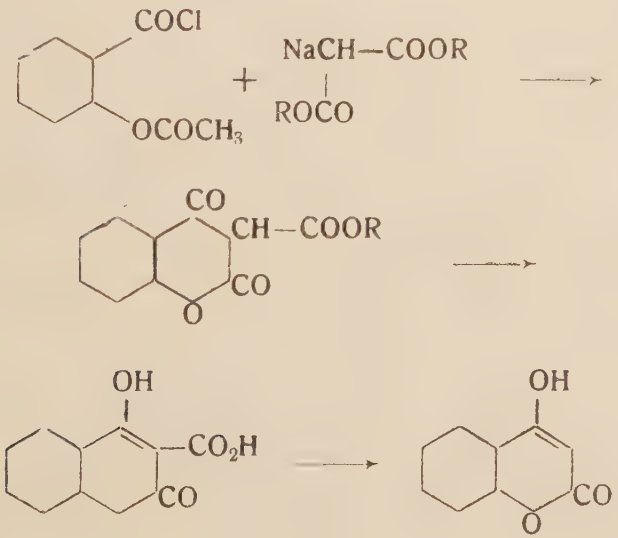
8. Ann. 367, 196.

eine saure Methylengruppe zwischen zwei Carbonylgruppen:



vollkommenen Säurecharakter besitzen und andererseits, weil sie als Abkömmlinge sowohl der Cumarin- als auch der Chromonreihe angesprochen werden können.

Bisher wurden die 4-Oxycumarine auf umständlichem Wege aus Azetylsalizylsäurechlorid und Natriummalonester über die 4-Oxycumarin-3-carbonsäureester, nachfolgende Verseifung und Abspaltung von Kohlensäure erhalten[9]:



Dieser Darstellungsweise gegenüber erscheint die hier gegebene wesentlich einfacher.

---

9. **Anschütz** und Mitarbeiter, Ann. 367, 174.

Experimenteller Teil.

Kondensationen von Oxalessigester mit Phenolen.

Die Kondensationen von Phenolen mit Oxalessigester wurden durchgehends mit einer Schwefelsäure als kondensierendem Agens vorgenommen, der 20—27% Wasser bezw. Alkohol zugesetzt waren. Völlig konnte die sulfurierende Wirkung der Schwefelsäure auf die Phenole jedoch nicht aufgehoben werden, ebenso wurde auch ein Teil des Oxalessigesters angegriffen.

Zur Feststellung des Grades dieser unerwünschten Nebenreaktionen wurden blinde Versuche angesetzt, bei denen nur Phenol resp. nur Oxalessigester der Wirkung der Schwefelsäure ausgesetzt wurde. Es ergab sich dabei, daß konzentrierte Schwefelsäure bei Zimmertemperatur auf Phenol augenblicklich sulfurierend bezw. veresternd einwirkt.

10 g Phenol wurden mit 50 g konzentrierter Schwefelsäure ohne Kühlung versetzt, wobei unter starker Selbsterwärmung die restlose Sulfurierung bezw. Veresterung des Phenols eintrat, denn aus dem mit Wasser verdünnten Reaktionsgemisch konnte kein Phenol mehr durch Ausäthern zurückgewonnen werden. Die 73%ige wässrige Schwefelsäure verhält sich in dieser Hinsicht bedeutend günstiger; denn aus einem Ansatz von

10 g Phenol und

50 g wässriger 73%iger Schwefelsäure

konnte nach kurzem Stehen der größte Teil des Phenols

und nach einstündigem Erwärmen auf dem Wasserbade immer noch 1 g Phenol durch Ausäthern zurückgewonnen werden.

Noch günstiger verhielt sich 73%ige alkoholische Schwefelsäure, bei der aus einem gleich behandelten Ansatz von

10 g Phenol und

50 g alkoholischer 73%iger Schwefelsäure

durch Ausäthern 2 g eines Oeles zurückgewonnen werden konnten, das in der Hauptsache aus Phenol und einem kleineren Anteil Phenetol bestand.

Aus den Ansätzen ergab sich folgende Tabelle der sulfurierenden Wirkung der 73%igen alkoholischen Schwefelsäuren auf Phenol.

Tabelle der Einwirkungen von Schwefelsäure auf Phenol.

Zusammensetzung des Schwefelsäuregemisches	Dauer der Sulfurierung in Minuten	Temperatur der Sulfurierung	% umgesetzten Phenols auf die angewandte Menge bezogen
Konzentrierte Schwefelsäure (98%) . . .	5	ca. 15°	100%
73%ige wässrige Schwefelsäure . .	60	100°	90%
73%ige alkoholische Schwefelsäure . .	60	100°	80%

In gleicher Weise wurde Oxalessigester mit 80%iger Schwefelsäure angesetzt. Aus einem Ansatze von 5 g Oxalessigsäureäthylester und 25 g 80%iger wässriger Schwefelsäure wurden nach zweistündigem Erwärmen auf dem

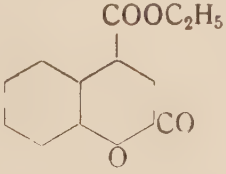
Wasserbade 3,5 g eines Estergemisches isoliert und mit 25 g 80%iger alkoholischer Schwefelsäure konnten sogar 4,5 g unverseifter Ester dem Reaktionsgemisch entzogen werden.

Die sicherlich ebenso wesentliche Frage, ob beim Zusammenbringen von Phenol neben dem Oxalessigester mit der Schwefelsäure die kondensierende oder die sulfurierende Wirkung der letzteren in den Vordergrund tritt, wurde durch die angeführten Versuche naturgemäß nicht berührt. Doch war aus allen in der Literatur[10] angegebenen Arbeitsweisen zur Vereinigung von Phenolen mit β-Ketonsäureestern zu Cumarinen ersichtlich, daß diese Kondensation nicht spontan erfolgt, sondern ganz allmählich. Die Mischung bedarf jeweils in der Kälte vielstündigen Stehens und auch bei Anwendung von Wärme erreicht die Reaktion erst nach längerem Digerieren ein Maximum der Ausbeute. Insofern ist aus obigen Ergebnissen heraus wohl erklärlich, daß durch die Verwendung von Schwefelsäuren geringerer Konzentration a priori günstigere Bedingungen gegeben sind. Die Kondensationsfähigkeit der Schwefelsäure erleidet durch die mäßige Verdünnung keine Einbuße.

Es wurde daher zu den folgenden Ansätzen stets eine verdünnte Schwefelsäure von 73—80% Gehalt an H_2SO_4 gebraucht. Die günstigsten Ausbeuten wurden mit alkoholischer 73%iger Schwefelsäure erhalten bei etwa einstündiger Einwirkungsdauer und bei Wasserbadtemperatur.

Derivate der Cumarin-4-carbonsäure.

Darstellung des Cumarin-4-carbonsäure-äthylesters.



10. Man vgl. **Simonis** und **Erzinger**, Dissertation E. 1916 S. 40.

Dieser Ester wurde von Pechmann und Krafft[4] schon durch Kondensation von Phenol und oxalessigsaurem Aethyl unter Verwendung von konzentrierter Schwefelsäure als Kondensationsmittel in der Kälte gewonnen. Dadurch ergab sich ein Kriterium für die Frage, ob auch bei der Anwendung von wässriger bezw. alkoholischer 73%iger Schwefelsäure die Kondensation in demselben Sinne verläuft, wie mit konzentrierter Schwefelsäure, d. h. ein Cumarincarbonsäureester erhalten wird.

Ich verfuhr wie folgt:

In einem Rundkolben von $^1/_4$ Liter Inhalt werden 50 g 73%iger alkoholischer Schwefelsäure gegeben; (letztere wurde hergestellt durch Vermischen von 3 Gewichtsteilen konzentrierter Schwefelsäure (98% Gehalt) mit einem Gewichtsteil absolutem Alkohol unter Abkühlung). Der Kolben ist mit einem Rührer und einem Tropftrichter versehen. In diesem befinden sich 10 g verflüssigtes Phenol, während 10 g Oxalessigester zur Schwefelsäure in den Kolben gegeben werden. Unter stetem Rühren läßt man dann das Phenol in den Kolben tropfen, und nach völliger Zugabe wird noch eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und verrührt. Die erhaltene braune Lösung wird abgekühlt und in kaltes Wasser gegossen, wobei eine ölige Fällung auftritt. Letztere wird dreimal ausgeäthert und dann der gesammelte Aetherauszug mit 3%iger Kalilauge schrittweise ausgeschüttelt, bis die letzte Laugenprobe beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure keine milchige Trübung mehr zeigt. Der Aetherauszug wird mit Wasser gewaschen und der Aether abdestilliert. Der ölige Rückstand erstarrt beim Reiben langsam und kristallisiert, mit wenig Alkohol behandelt, sofort in prächtigen Prismen aus. Diese zeigen aus Alkohol umkristallisiert prächtige farblose Säulen vom Schmelzpunkt 78° (nach Pechmann und Krafft 77—78°).

---

4. s. S. 7.

Ausbeute an reinem Ester 0,3 g.

Analyse:

0,1466 g Subst.: 0,3560 g CO_2; 0,0682 g H_2O.

Für $C_{12}H_{10}O_4$:

Ber.: C 66,06; H 4,60.

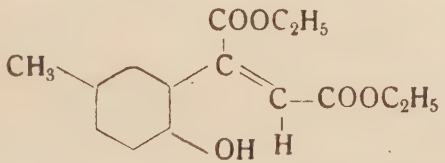
Gef.: C 66,25; H 5,20.

Demzufolge wurde die Substanz in Uebereinstimmung mit Pechmann und Krafft als Cumarin-4-carbonsäure-äthylester angesprochen.

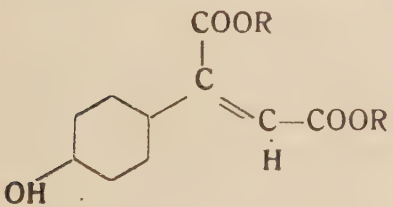
Der Cumarin-4-carbonsäureäthylester ist in Alkohol und Aether, sowie in anderen organischen Lösungsmitteln, auch in heißem Wasser etwas löslich.

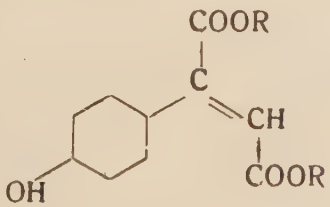
Die verhältnismäßig geringen Ausbeuten an diesem Ester (0,3 g) werden dadurch verständlich, daß aus den Laugenanteilen, mit denen der obige Aetherauszug ausgeschüttelt wurde, ein öliger Körper beim Ansäuern in etwa 30% Ausbeute erhalten wurde, der auch nach Entfernen von beigemengtem Phenol (durch Waschen mit Wasser) nicht zum Kristallisieren gebracht werden konnte.

Man kann bei diesen alkalilöslichen Anteilen an das Vorliegen einer malenoiden Form des Kondensationsproduktes denken, die zum Ringschluß nicht befähigt ist:



oder auch an p-Oxyphenylfumar- bezw. -malein-säureester:





Nach den bisher bekannt gewordenen Vorgängen wird nämlich bei Kondensationen mit Phenol neben dem o-ständigen Wasserstoffatom auch stets das p-ständige angegriffen, d. h. es werden neben der o-Oxyphenylverbindung auch mehr oder weniger p-Oxyphenylverbindungen erzeugt. Letztere ist in diesem Falle zum Ringschluß nicht befähigt. Durch die größere oder geringere Bildung dieser Produkte wird die Ausbeute am Cumarinprodukt entsprechend beeinflußt. Auch hier ging von dem mit Aether extrahierten Rohprodukte der weitaus größere Teil beim Behandeln mit Alkali in Lösung, und nur der kleinere war frei von Kernhydroxyl.

Diese Beobachtungen wiederholten sich bei allen untersuchten Kombinationen von Phenolen mit Oxalessigestern. Doch wurden die in kaustischem Alkali löslichen Nebenprodukte (mit phenolischem Hydroxyl) als nicht zur Cumarinreihe gehörend nicht näher untersucht. Nur die sodalöslichen Carbonsäuren wurden aus den alkalischen Auszügen bei einigen Ansätzen isoliert.

War aber diese Interpretation richtig, so mußten sich bei einem Phenol mit besetzter p-Stellung ganz besonders hohe Ausbeuten an Ester ergeben. Das war dann auch der Fall, wie die folgenden Versuche mit p-Kresol zeigen.

Kondensationen mit p-Kresol.

Wie schon in der Einleitung erörtert wurde, lagen bei einem Ringschluß in o-Stellung außer der Möglichkeit einer Bildung von Pyronprodukten auch Bildungsmöglichkeiten von Cumaranonderivaten vor, und um hierüber eine Entscheidung anzustreben, wurde eine Kondensation von p-Kresol mit einem gemischten Oxalessigester vorgenommen. Ein solcher wurde nach dem Verfahren von Wislicenus[11]) durch Kuppelung von oxalsaurem Methyl und essigsaurem Aethyl mittels Natrium hergestellt, hatte also das CH_3-Radikal in

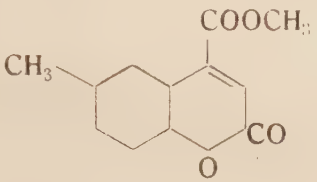
Nachbarstellung der Carbonylgruppe und das C_2H_5-Radikal in Nachbarstellung zur Methylengruppe:

$$COOCH_3 — CO — CH_2 — COOC_2H_5$$

(Oxalessigsäuremethylaethylester).

Der Ester bildete eine farblose ölige Flüssigkeit, die bei Eiskühlung erstarrte und bei Zimmertemperatur wieder flüssig wurde. Er siedete unter 16 mm Druck bei 118°.

Darstellung des 6-Methylcumarin-4-carbonsäuremethylesters.



In einem ca. 300 ccm fassenden Rundkolben wurden 50 g alkoholische 73%ige Schwefelsäure mit 10 g oxalessigsaurem Methyläthylester vermischt. Im Kolben befindet sich ein Rührer und ein Tropftrichter. In letzterem wurden 10 g verflüssigtes p-Kresol eingefüllt, welche unter stetem Rühren langsam in das Säuregemisch eingetropft wurden. Nachdem alles Kresol zugegeben war, wurde eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt und verrührt, d. h. so lange bis der typische Geruch des p-Kresols verschwand.

Die braune Lösung wurde nach dem Abkühlen in kaltes Wasser gegossen. Hierbei trat eine ölige Fällung auf. Nach dreimaligem Ausäthern wurde der Aetherauszug mit 3%iger Kalilauge bis zur vollkommenen Entfernung der alkalilöslichen Nebenprodukte ausgeschüttelt.

---

11. A. 277, 383 (1893) und 321, 378 (1902).

Durch das Ausbleiben einer Fällung beim Ansäuern kann dieser Punkt leicht bestimmt werden. Darauf wird der Aether abdestilliert und der zurückbleibende ölige Kristallbrei auf Ton gestrichen und schließlich aus Alkohol umkristallisiert. Es resultieren rötliche Prismen vom Schmelzpunkt 76° in einer Ausbeute von 6 g.

Analyse:

0,1926 g Subst.: 0,4652 g CO_2; 0,0874 g H_2O.

Für $C_{12}H_{10}O_4$:

Ber.: C 66,06; H 4,60.

Gef.: C 65,90; H 5,08.

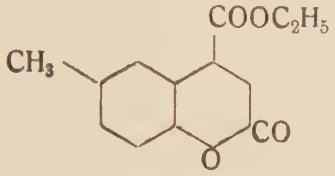
Diese Ergebnisse lassen das Vorliegen des Methylesters deutlich erkennen. Läge der Aethylester ($C_{13}H_{12}O_4$) vor, so müßte ein Gehalt von 67,21% C und 5,21% H gefunden worden sein.

Es tritt also Aethylalkohol bei der Paarung des Oxalessigsäuremethyläthylesters mit Phenol aus.

Der Beweis für die Cumarinnatur des Kondensates wurde bei dem erhaltenen Aethylester (s. d.) durch Abbau zum 6-Methylcumarin erbracht.

Der 6-Methylcumarin-4-carbonsäuremethylester ist in organischen Solventien löslich; in Alkohol und Petroläther nur in der Hitze. In Wasser ist er unlöslich. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist grünlichgelb. In Alkalien ist der Ester beim Erhitzen mit gelber Farbe löslich. Aus Petroläther (vom Siedepunkt 30—50°) kristallisiert die Substanz in prächtigen, großen, wasserklaren, lichtbrechenden Prismen. Die diesem Methylester zugrunde liegende Säure, die sowohl aus den alkalilöslichen Anteilen mittels Sodalösung isoliert wurde, als auch durch Verseifen des Esters mit kalter konzentrierter Kalilauge gewonnen werden konnte, wird im Anschluß an den folgenden Ester angeführt werden.

Darstellung des 6-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylesters.



Diesen Ester glaubt Dey[12] erhalten zu haben bei der Kondensation von p-Kresol und Oxalessigester mit konzentrierter Schwefelsäure als Kondensationsmittel. Als Schmelzpunkt gibt er 155—157° an! Die Höhe dieses Schmelzpunktes (gegenüber denjenigen der isomeren und analogen Verbindungen) schien von vornherein unwahrscheinlich. Es wurde dann auch festgestellt, daß ein bei 155—157° schmelzender Körper zwar als Produkt der Kondensation auftritt, aber nicht den gesuchten Ester darstellt. Vielmehr hat der 6-Methylcumarin-4-carbonsäureester in guter Uebereinstimmung mit den aus anderen Kresolen hergestellten 7- und 8-Methylcumarin-4-carbonsäureestern den Schmelzpunkt 81°. Letzter Ester wurde nach folgender Methode in einer Ausbeute von 55% der Theorie erhalten[13]:

10 g p-Kresol
10 g oxalessigsaures Aethyl und
50 g 73%ige wässrige Schwefelsäure

12. B. B. Dey, Journal of the Chem. Soc. Bd. 107, S. 1644: „Study in the Coumarincondensation". Ref. im CBl. 1916 I 248.

13. Sämtliche in der Folge beschriebene Methylcumarine wurden bei den ersten Ansätzen aus Kondensationen mit wässriger 73 prozentiger Schwefelsäure erhalten und erst bei den späteren mit alkoholischer. Es wird hier darauf verzichtet, die zum Teil infolge der Unkenntnis der zu erwartenden Reaktionsprodukte verwickelten und zeitraubenden Vorversuche im Einzelnen anzuführen.

werden kalt zusammengegossen. Nach einigem Schütteln tritt gelbe Lösung ein, die sich nach kurzem Erhitzen auf dem Wasserbade trübt und dann tiefer rotgelb färbt. Es wird zwei Stunden auf dem Wasserbade stehengelassen. Darauf wird das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen in kaltes Wasser gegossen, wobei eine hellgelbe, angenehm riechende halbfeste Masse sich abscheidet, die nach einigem Stehenlassen durch ein feuchtes Filter von der Mutterlauge getrennt wird (Ausbeute 10,2 g). Das Produkt wird in Aether gelöst und mit ½%iger Kalilauge schrittweise ausgeschüttelt. Die ersten beiden Auszüge sind farblos und enthalten das Kaliumsalz der gleichzeitig gebildeten freien 6-Methylcumarin-4-carbonsäure, die aus diesen Auszügen durch Ansäuern in großen weißen Kristallbüscheln erhalten wird. Die bisher unbekannte 6-Methylcumarin-4-carbonsäure bildet schöne, lange, weiße Nadeln vom Schmelzpunkt 182—183°. Durch Verseifung des Esters wurde sie in der Folge identifiziert (s. S. 29). Der Aetherauszug selbst wurde mit verdünnter Kalilauge so lange weiter ausgeschüttelt — dabei trat eine Rotfärbung der Alkaliauszüge auf —, bis beim Ansäuern einer Probe mit verdünnter Schwefelsäure keine milchige Trübung mehr auftrat. Nach dem Abdestillieren des Aethers blieb eine rötliche Masse zurück, die nach mehrmaligem Umkristallisieren in prächtigen, großen, flachen, wasserklaren Prismen vom Schmelzpunkt 81° kristallisierte. In dicken Schichten zeigen sie eine rötlichgelbe Farbe.

Analyse:

0,1504 g Subst.: 0,3667 g CO_2; 0,0702 g H_2O.

Für $C_{13}H_{12}O_4$:

Ber.: C 67,21; H 5,21.

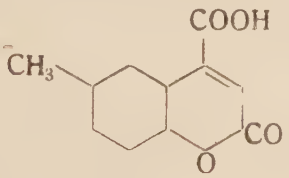
Gef.: C 66,86; H 5,37.

Der 6-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester ist in den meisten organischen Solventien löslich, nur schwer in Wasser. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt der Ester eine grünlich-

gelbe Lösung. Aus Petroläther kristallisiert er in wasserklaren, stark lichtbrechenden Platten. Er schmilzt bei 81° und siedet fast unzersetzt bei 347°. Er ist vollkommen geruchlos.

Um zu beweisen, daß der erhaltene Körper der 6-Methylcumarin-4-carbonsäureester war, wurde der Ester zur freien Säure verseift und die Säure weiter zum 6-Methylcumarin abgebaut. Dabei konnte gleichzeitig der von Dey erwähnte Körper vom Schmelzpunkt 155–157° erhalten werden (s. weiter unten).

Darstellung der 6-Methylcumarin-4-carbonsäure.



Einige Gramm rohen 6-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylesters wurden mit 30%iger kalter Kalilauge im Schüttelapparat so lange geschüttelt, bis fast alles in Lösung ging. Nachdem vom Ungelösten (reiner 6-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester, Schmelzpunkt 81°) abfiltriert war, wurde mit Wasser verdünnt und mit verdünnter Schwefelsäure übersättigt. Dabei fiel ein weißer Niederschlag aus, der sich bald zu Flocken vereinigte. Der Schmelzpunkt war noch unscharf (80—180°). Nach erneutem Lösen in Aether und Ausschütteln mit Soda wurde aus dem Sodaauszug nach Ansäuern und wiederholtem Umkristallisieren aus Wasser

die reine 6-Methylcumarin-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 182—183° erhalten (s. S. 30).

Damit ist bewiesen, daß diese Carbonsäure mit der auf S. 30 aus dem Reaktionsgemisch direkt isolierten Säure identisch ist.

Analyse:

0,1599 g Subst.: 0,3765 g CO_2; 0,0604 g H_2O.

Für $C_{11}H_8O_4$:

Ber.: C 63,95; H 3,96.

Gef.: C 64,21; H 4,22.

Die 6-Methylcumarin-4-carbonsäure zeigt lange farblose Nadeln (aus siedendem Wasser). Diese lösen sich in organischen Solventien viel schwerer als der Ester. Benzol und Schwefelkohlenstoff lösen die Säure auch in der Hitze nur schlecht, Petroläther überhaupt nicht. Mit konzentrierter Schwefelsäure gibt die Säure eine hellgrüne Lösung.

Beim Weiterverarbeiten des Aetherauszuges, dem mittels Sodalösung obige Carbonsäure entzogen war, wurde nach dem Verdampfen des Aethers ein als erstarrendes Oel zurückbleibender Körper erhalten, der bei 140—150° schmolz. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol wurden prächtige, glasklare Prismen vom Schmelzpunkt 155—157° erzielt. Diese Substanz ist wohl mit der von Dey als 6-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester angesprochenen identisch. Sie hat aber, wie ich beweisen konnte, weder die Zusammensetzung $C_{13}H_{12}O_4$ eines Methylcumarincarbonsäureäthylesters noch die Eigenschaften eines solchen, da sie ja aus einer alkalischen Lösung isoliert wurde. (Sie besitzt demnach vermutlich eine freie phenolische Hydroxylgruppe.) Die Ausbeute an diesem Produkte ist nur gering, und es wurde auf die weitere Untersuchung desselben verzichtet.

Zwecks Abbau bis zum 6-Methylcumarin wurde die 6-Methylcumarin-4-carbonsäure in das Silbersalz übergeführt,

da in Uebereinstimmung mit einer Beobachtung von Pechmann an der Cumarin-4-carbonsäure das vorliegende 6-Methylhomologe der letzteren wie diese selbst beim Erhitzen unzersetzt flüchtig ist.

Darstellung des 6-Methylcumarin-4-carbonsauren Silbers und der Abbau zum 6-Methylcumarin.

Einige Gramm der Säure wurden in verdünntem Ammoniak gelöst und das überschüssige Ammoniak unter Erwärmung und Durchleiten eines Luftstromes zum größten Teil vertrieben. Nach dem Versetzen mit überschüssigem Silbernitrat wird eine weiße Fällung erhalten, die sich flockig zusammenballt und abfiltriert und getrocknet wurde. Das Silbersalz der 6-Methylcumarin-4-carbonsäure ist weiß.

Analyse:

0,1314 g Subst.: 0,0451 g Ag.

Für $C_{11}H_7O_4Ag$:

Ber.: 34,70 Ag.

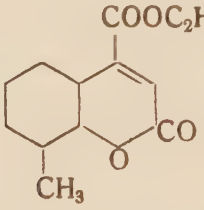
Gef.: 34,33 Ag.

In einem kleinen Kolben mit wurstförmigem Ansatz wurden einige Gramm des Silbersalzes auf einem Oelbade bis auf 360—400° erhitzt. Beim Einstellen von Vakuum destillierte ein kleiner Teil des gebildeten 6-Methylcumarins (wie durch den Geruch festgestellt wurde) in den Ansatz über. Die Hauptmenge blieb jedoch im Kolben und wurde durch Ausäthern (nach dem Erkalten) ausgezogen. Nach dem Ausschütteln des Aetherauszuges mit Sodalösung (zur Entfernung von nicht entcarboxylierter Säure) wurde nach dem Verdampfen des Aethers 6-Methylcumarin erhalten, das

nach dem Umkristallisieren wasserklare Prismen vom Schmelzpunkt 74° bildete und durch seinen kräftigen, anhaltenden Cumaringeruch gekennzeichnet war.

Damit ist bewiesen, daß die bei der Kondensation von Kresolen mit Oxalessigester erhaltenen Ester Cumarinderivate sind und die oben angegebenen Bezeichnungen der Ester und Säuren zu Recht bestehen.

Kondensation mit o-Kresol.
Darstellung des 8-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylesters.



Der bisher unbekannte 8-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester wurde durch Kondensation von Oxalessigsäureäthylester mit o-Kresol erhalten.

In einem Rundkolben von ca. $^1/_4$ Liter Inhalt, der mit Topftrichter und Rührwerk versehen ist, befinden sich 50 g 73%ige alkoholische Schwefelsäure und 10 g oxalessigsaures Aethyl. In den Tropftrichter sind 10 g verflüssigtes o-Kresol eingebracht, die unter Rühren langsam in die Schwefelsäuremischung eingetropft werden. Darauf wird 1 Stunde auf dem Wasserbade unter Rühren erwärmt, d. h. bis der Geruch nach Kresol verschwunden ist, und die dunkelrote Lösung nach Abkühlung in kaltes Wasser gegossen. Es wird gut ausgeäthert, und die schwach fluoreszierenden Aetherauszüge werden vereinigt, nach Waschen mit kaltem Wasser mit

3%iger Kalilauge fraktioniert ausgeschüttelt, bis die letzten Laugenproben, mit verdünnter Schwefelsäure angesäuert, keine milchige Trübung mehr zeigen.

Nach dem Abdestillieren des Aethers bleibt ein dickes Oel zurück, das langsam kristallisiert. Nach wiederholtem Umkristallisieren aus 80%igem Alkohol resultieren farblose Nadeln vom Schmelzpunkt 91—92°.

Ausbeute: 0,8 g = 6,5% der Theorie.

Analyse:

0,1806 g Subst.: 0,4414 g CO_2; 0,0882 g H_2O.

Für $C_{13}H_{12}O_4$:

Ber.: C 67,21; H 5,21.

Gef.: C 66,65; H 5,46.

Eigenschaften:

Der 8-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester ist farb- und geruchlos. Er ist in den meisten organischen Lösungsmitteln löslich, in Wasser unlöslich. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist grünlichgelb. —

Anscheinend werden die Cumarin-4-carbonsäureester leicht verseift, denn es gelang bei allen Ansätzen mit Kresolen, aus dem Reaktionsgemisch noch freie Methylcumarin-4-carbonsäure zu isolieren.

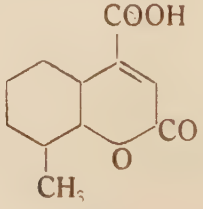
Die Carbonsäure wird mit den anderen alkalilöslichen Nebenprodukten beim Schütteln des Aetherauszuges mit der 3%igen Kalilauge von letzterer aufgenommen. Zur Isolierung der Säure wird die alkalische Lösung angesäuert, mit Aether extrahiert und letztere Aetherlösung wieder mit Soda bis zur Erschöpfung ausgeschüttelt. In der ätzalkalischen Lösung befinden sich dann restliche Anteile unverbrauchten Kresols neben anderen Produkten, die eine phenolische Hydroxylgruppe enthalten (s. S. 25), in der Sodalösung dagegen die gesuchte Carbonsäure. Letztere fällt auf Mineralsäurezusatz zunächst milchig aus, setzt sich aber bei einigem Stehen in der Kälte zu schönen weißen Nadeln zu Boden.

Nach zweimaligem Umkristallisieren aus heißem Wasser ist die Säure vollkommen rein und von scharfem Schmelzpunkt.

Die Ausbeute hängt von dem Grade der Verseifbarkeit des betreffenden Cumarincarbonsäureesters durch die 80%ige alkoholische Schwefelsäure ab. Bei dem p-Kresolprodukte war die Ausbeute an Ester gut, an freier Säure nur gering. Bei dem vorliegenden Cumarinderivat aus dem o-Kresol ist dagegen die Ausbeute an Ester beträchtlich geringer als die an freier Carbonsäure (1:4).

Dieselbe Säure konnte dann auch in der Weise erhalten werden, daß der isolierte und gereinigte Ester mit kalter 30%iger Kalilauge verseift wurde. Man schüttelt die Mischung in der Maschine bis zur völligen Lösung des zunächst unlöslichen Esters, filtriert ab, säuert an und kristallisiert die nach einiger Zeit ausfallende Säure bis zur Reinheit aus heißem Wasser um. Eine Verseifung durch heißes Alkali ist zu vermeiden, da hierbei der Cumarinring aufgesprengt wird und in den meisten Fällen eine Umlagerung der so gebildeten Cumarinsäure in die stereomere Cumarsäure vor sich geht, welch letztere zur Regenerierung des Cumarinringes (d. i. beim Ansäuern) nicht befähigt ist.

8-Methylcumarin-4-carbonsäure.



Die Säure wurde sowohl unmittelbar aus der Kondensationsmischung von o-Kresol und Oxalessigester nach dem

oben angegebenen Verfahren gewonnen, als auch reiner durch Verseifung des Esters (S. 34), wie ebenfalls oben angegeben ist. Es resultieren feine weiße mikroskopische Blättchen bezw. Prismen. Diese haben nach dem Umkristallisieren aus heißem Wasser den Schmelzpunkt 234° (nach vorangehendem Sintern). In Soda sind sie spielend leicht löslich, in organischen Lösungsmitteln (außer Aether) erheblich schwerer als der zugehörige Ester. Die Lösung in Schwefelsäure ist gelb.

Analyse:

0,1710 g Subst.: 0,4001 g CO_2; 0,0611 g H_2O.

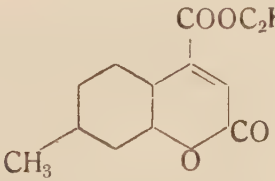
Für $C_{11}H_8O_4$:

Ber.: C 63,95; H 3,96.

Gef.: C 63,81; H 4,00.

Die mit Ammoniak neutralisierte wässrige Lösung der Säure gibt bei genügender Konzentration mit Silbernitrat und Bleiazetat weiße Fällungen des Silber- bezw. Bleisalzes.

Kondensationen mit m-Kresol.
Darstellung des 7-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylesters.



Eine bessere Ausbeute wie bei der o-Kresolverbindung, nämlich in Höhe von 22,5%, wurde bei dem m-Kresol, d. i. bei der Darstellung des 7-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylesters erzielt. Es wurde ebenfalls mit 73%iger alkoholischer Schwefelsäure gearbeitet. In einem Rundkolben von

1/4 Liter Inhalt, der mit Rührwerk und Tropftrichter versehen ist, werden 50 g 73%ige alkoholische Schwefelsäure und 10 g oxalessigsaures Aethyl gebracht und unter Rühren aus dem Tropftrichter langsam 10 g m-Kresol zugegeben. Es entsteht eine glatte gelbe Lösung und die Temperatur steigt etwas (auf 26°). Darauf wird auf dem Wasserbade bis zum Verschwinden des Kresolgeruches (1 Stunde) erwärmt und das Reaktionsgemisch nach dem Erkalten in kaltes Wasser gegossen, wobei eine ölige Fällung auftritt. Letztere wird dreimal ausgeäthert, und die Aetherauszüge werden mit 3%iger Kalilauge ausgeschüttelt bis beim Ansäuern mit verdünnter Schwefelsäure keine Trübung mehr auftritt. Dann wird mit kaltem Wasser gewaschen und der Aether abdestilliert. Der ölige Rückstand erstarrt beim Reiben zu einem rötlichen Kristallbrei.

Das Produkt erwies sich in diesem Falle als nicht einheitlich. Es besteht vielmehr aus einem Gemisch von zwei äußerlich wohl definierten Substanzen, dem nadelförmigen 7-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester und einer in Blättchen kristallisierenden, höher schmelzenden Substanz.

Durch Behandeln mit heißem Petroläther sind die beiden Körper leicht zu trennen. Der hochschmelzende Körper bleibt ungelöst. Von diesem wird später die Rede sein (S. 42).

Der gesuchte Ester kristallisiert dann in rötlichen Kristallwarzen, die aus kleinen Nädelchen bestehen, aus dem Petroläther aus.

Die Bildung geringer Mengen dieses Esters ist schon von Dey beobachtet worden. Als Schmelzpunkt gibt er 94—96° an.

Analyse:

0,1697 g Subst.: 0,4148 g CO_2; 0,0819 g H_2O.

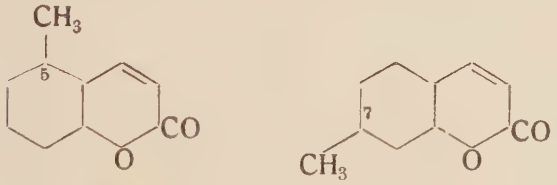
Für $C_{13}H_{12}O_4$:

Gef.: C 66,66; H 5,40.

Ber.: C 67,21; H 5,21.

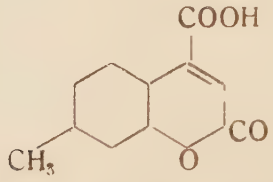
Der 7-Methylcumarin-4-carbonsäureäthylester ist in Alkohol, Aether und den meisten anderen organischen Solventien löslich, unlöslich in Wasser. Er schmilzt bei 96—97°.

Aus dem Reaktionsgemisch gelang es ferner, in der auf S. 35 beschriebenen Weise die dem Ester entsprechende 7-Methylcumarin-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 196° zu isolieren. Die gleiche Säure entstand auch bei der Verseifung des Esters. Da es gelang, diese Carbonsäure über das Silbersalz in das bekannte 7-Methylcumarin überzuführen, bei welchem die Stellung 7 der Methylgruppe am Cumarinskelett scharf bewiesen ist, so ist dadurch auch der Beweis für die 7-Stellung des Methyls in der angegebenen m-Methylcumarincarbonsäure und deren Ester gegeben. Dieser Beweis war erforderlich, da das m-Kresol (im Gegensatz zur o- und m-Verbindung) bei den Cumarinkondensationen zwei isomere Produkte liefern kann: Derivate des 5-Methylcumarins und des 7-Methylcumarins:



Dadurch wird auch verständlich, warum gerade bei dem m-Kresol das Kondensationsprodukt nicht einheitlich war, vielmehr aus zwei Substanzen bestand. Für obigen Ester ist also die 7-Methylformel bewiesen worden. Daß in dem zweiten Produkt die 5-Methylformel vorliegen muß, konnte ebenfalls einwandfrei aufgeklärt werden: Die Methylgruppe reagiert in diesem Falle mit der in peri-Stellung zu ihr stehenden Carboxäthylgruppe unter Austritt von Wasser und Bildung eines neuen Ringes (s. S. 42).

7-Methylcumarin-4-carbonsäure.



Diese sowohl einerseits durch direkte Paarung von m-Kresol mit Oxalessigester, als auch durch Verseifung des dabei entstehenden Esters erhaltene Säure kristallisiert aus heißem Wasser in schillernden Blättchen vom Schmelzpunkt 196°. Bei sehr langsamer Kristallisation wurden auch farblose, langgestreckte Prismen beobachtet. Die wässrige Lösung reagiert stark sauer. Nach dem Abstumpfen mit Ammoniak fällt Bleiazetat sowie Silbernitrat weiße Niederschläge des Blei- bezw. Silbersalzes.

Die Säure ist in kaltem Benzol und Eisessig schwer löslich, leichter in Chloroform, Azeton und Alkohol. Kaltes Wasser löst nur wenig. Konzentrierte Schwefelsäure gibt eine fast farblose Lösung.

Analyse:

0,1774 g Subst.: 0,4143 g CO_2; 0,0686 g H_2O.

Für $C_{11}H_8O_4$:

Ber.: C 63,95; H 3,96.

Gef.: C 63,72; H 4,33.

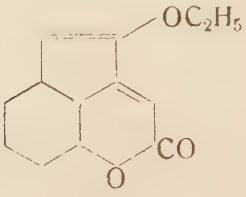
Die Säure ist beim Erhitzen unzersetzt flüchtig: Das Destillat löst sich wieder glatt in verdünnter Soda. Als dagegen das oben erwähnte Silbersalz stark erhitzt wurde, trat deutlich Geruch nach Cumarin auf und an den kälteren Gefäßwandungen schieden sich farblose Blättchen ab, die in Soda unlöslich waren, und sich durch Geruch, Aussehen und Schmelzpunkt (125°) als 7-Methylcumarin identifizieren ließen.

Der Abbau der beschriebenen Carbonsäure und ihres Esters zum 7-Methylcumarin ist, wie erörtert, für die Stellung 7 der Methylgruppe beweisend.

Aethoxyindenocumarine.

Die interessante Beobachtung, daß sich bei der Kondensation von m-Kresol und Oxalessigestern neben dem normalen Methylcumarin-carbonsäureester eine hochschmelzende Substanz bildete, die, wie die Analyse ergab, ein Mol Wasser weniger als der Ester enthielt, machte es wahrscheinlich, daß hier ein Abkömmling des 5-Methylcumarins vorlag. Denn bei der 7-Methylcumarincarbonsäure ist eine Möglichkeit zur intramolekularen Wasserabspaltung nicht vorhanden. 5-Methylcumarincarbonsäureabkömmlinge sind bisher noch nicht dargestellt worden, so daß ihre Fähigkeit, Anhydroderivate zu geben, sich der Beobachtung naturgemäß entzogen hatte. Nach Erkennung dieser Tatsache lag es nahe, daß hier die beiden in peri-Stellung (einerseits am Benzolring, andererseits am Pyronring) stehenden CH_3- und COOR-Gruppen eine zweite Ketonkondensation unter Schließung eines dritten Ringes eingegangen waren.

4-Aethoxyindenocumarin.[15]



Die Herstellung dieser Verbindung wurde schon auf S. 38 bei der Kondensation von m-Kresol mit Oxalessigester beschrieben. Die Verbindung kristallisiert aus heißem Alkohol in farblosen Platten und glänzenden Blättchen vom Schmelzpunkt 186°.

Analyse:

0,1514 g Subst.: 0,4061 g CO_2; 0,0711 g H_2O.

Für $C_{13}H_{10}O_3$:

Ber.: C 72,93; H 4,67.

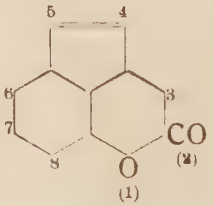
Gef.: C 73,15; H 5,25.

Der Methylcumarin-4-carbonsäureester würde einen Gehalt an 67,2% C beanspruchen.

Auf Grund des Ergebnisses der Analyse sowie der Schwerlöslichkeit der Verbindung und des hohen Schmelzpunktes kann kein Methylcumarincarbonsäureester vorliegen. Ein Versuch, die Verbindung zu verseifen, schlug fehl, so daß Zweifel an der Esternatur derselben wohl berechtigt waren. Nach dem oben Erörterten wurde der Körper viel-

---

15. Bezifferung:

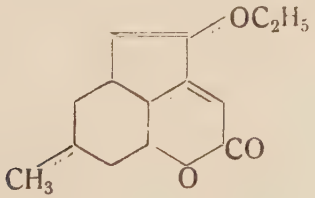


mehr als Aethoxyindenocumarin angesprochen. Auffallend ist die Schwerlöslichkeit dieses Körpers in den verschiedensten Lösungsmitteln. In Wasser, Alkalien und Petroläther ist er unlöslich; schwer löslich in Äether und Alkohol. Die Lösung in konzentrierter Schwefelsäure ist im Gegensatz zu den gelbgrün gefärbten der Ester vollkommen farblos.

Da die Verbindung mit Körpern ähnlicher Konstitution aus Mangel an bekannten solchen nicht verglichen werden konnte, sie vielmehr eine gänzlich neue Klasse von Körpern darstellte, so mußte auf einen Abbau verzichtet werden und versucht werden, einige analoge Verbindungen auf ähnlichem Wege zu erhalten. Es wurden deshalb weitere in m-Stellung substituierte Phenole zur Kondensation herangezogen.

Eine bessere Ausbeute an einem derart gebauten Körper mußte, wenn die Annahme, daß eine zweite innere Ketonkondensation bei dieser Körperklasse erfolgte, richtig war, zu erzielen sein, wenn man das symmetrische (1, 3, 5)-Xylenol mit Oxalessigester kuppelte, denn in diesem sind die beiden m-Stellungen zum Hydroxyl durch Methyl besetzt.

Kondensationen mit s-Xylenol.
Darstellung des 4-Aethoxy-7-methyl-indenocumarins.



10 g oxalessigsaures Aethyl und
10 g s-Xylenol wurden mit 12,5 g Wasser und

unter Umschütteln mit 37,5 g konzentrierter Schwefelsäure versetzt. Die bei der Vermischung des Wassers mit der konzentrierten Schwefelsäure entstehende Wärme genügte, um in etwa 10 Minuten die Bildung eines vorübergehend öligen, bald fest werdenden Niederschlages im Reaktionsgemisch zu bewirken. Die Mischung wird dann sofort in Eiswasser gegossen und der Niederschlag abfiltriert.

Im Laufe der Verarbeitung zeigte es sich, daß der Niederschlag sich auch verschiedenartigen Körpern zusammensetzt.

Beim Uebergießen mit Aether wird ein Teil des Niederschlages gelöst (B). Von dem nach wiederholtem Digerieren mit Aether zurückbleibenden Rest geht beim Kochen mit Alkohol wiederum ein Teil in Lösung (A).

A. Aus dem Alkohol kristallisieren wasserklare Nadelprismen vom Schmelzpunkt 208—210° aus. Auch der ungelöste Rückstand schmilzt bei 208° (die Verbindung ist auch in heißem Alkohol recht schwer löslich).

Ausbeute: 5 g.

Diese letzterwähnte Substanz hat den Analysen zufolge die Zusammensetzung $C_{14}H_{12}O_3$ eines Aethoxymethylindenocumarins.

Analyse I:

0,1771 g Subst.: 0,4816 g CO_2; 0,0922 g H_2O.

Für $C_{14}H_{12}O_3$:

Ber.: C 73,71; H 5,31.

Gef.: C 74,15; H 5,82.

Analyse II (Kontrollanalyse):

0,1596 g Subst.: 0,4306 g CO_2; 0,0833 g H_2O.

Für $C_{14}H_{12}O_3$:

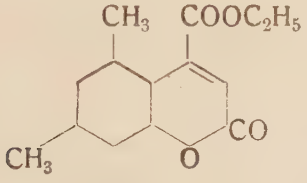
Ber.: C 73,71; H 5,31.

Gef.: C 73,60; H 5,84.

Das 4-Aethoxy-7-methylindenocumarin ist in kalten organischen Lösungsmitteln schwer löslich, nur in Chloroform

leicht löslich. Alkohol und Schwefelkohlenstoff lösen in der Hitze sehr schwer, desgleichen Aether. In Petroläther ist die Verbindung völlig unlöslich. Mit konzentrierter Schwefelsäure findet nur unvollkommene Lösung statt, und zwar ist letztere farblos.

Darstellung des 5,7-Dimethylcumarin-4-carbonsäureäthylesters.



Der in Aether lösliche Anteil des Niederschlages, der bei vorhergehendem Ansatze erhalten wurde (B, S. 44), wird mit verdünnter Kalilauge ausgeschüttelt[16].

Der Aether wird verdampft, wobei ein schnell erstarrendes rötliches Oel zurückbleibt. Nach Aufstreichen auf Ton wird aus absolutem Alkohol umkristallisiert, wobei lange, farblose Nadelprismen erhalten werden.

Ausbeute: 6,5 g.

Analyse:

0,1782 g Subst.: 0,4466 g CO_2; 0,0971 g H_2O.

Für $C_{14}H_{14}O_4$:

Ber.: C 68,30; H 5,73.

Gef.: C 68,35; H 6,09.

---

16. Dabei tritt eine Braunfärbung der Laugenanteile auf, die nach längerem Stehen in dunkelblau umschlägt und die in neutraler Lösung beständig zu sein scheint. Durch Ansäuern sowie Zusatz von starken Alkalien verschwindet sie.

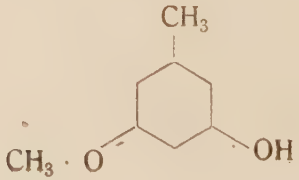
Der 5,7-Dimethylcumarin-4-carbonsäureäthylester ist in Azeton, Chloroform, Benzol und Schwefelkohlenstoff leicht löslich, schwerer in Eisessig, unlöslich in Petroläther und in Wasser. Konzentrierte Schwefelsäure gibt eine grüngelbe Lösung. Der Ester kristallisiert aus Alkohol in langen, farblosen Nadelprismen und schmilzt bei 93—94°.

Bei einem anderen Ansatze mit wässriger Schwefelsäure, bei dem längere Zeit (1 Stunde) auf dem Wasserbade erhitzt wurde, zeigte es sich, daß nur Substanz vom Schmelzpunkt 208° erhalten wurde, und zwar in einer Ausbeute von 7 g.

Danach dürfte es erwiesen sein, daß der hochschmelzende Körper (208°) aus dem niedrig schmelzenden (94°) gebildet wird. Ein Vorgang, der bei der wasserentziehenden Wirkung der Schwefelsäure einerseits und der räumlichen Nähe der beiden in Betracht kommenden Faktoren andererseits wohl verständlich ist. Auch die Ausbeuten der Ansätze tragen zur Bestätigung bei.

	Ansatz I:	Ausbeute	an	Verbindung	208° = 4 g
wässrige	„	„	„	„	94° = 3 g
H_2SO_4	„ II:	„	„	„	208° = 7 g
	„	„	„	„	94° = 0 g
alkohol.	„ III:	„	„	„	208° = 6,5 g
H_2SO_4	„	„	„	„	94° = 5 g

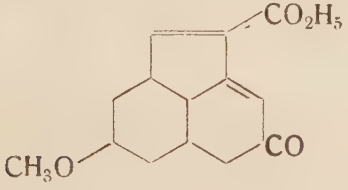
Um die Beobachtung, daß eine in 5-Stellung am Cumarin stehende Methylgruppe mit der in 4 stehenden Carboxylgruppe unter Wasseraustritt zu reagieren vermag, noch weiter zu bestätigen, wurde als weitere Kondensationskomponente der Orcinmonomethyläther (5-Methoxy-m-kresol)



gewählt. Es zeigte sich, daß die Kondensation mit diesem Aether glatter und durchsichtiger verläuft, als mit dem Orcin $CH_3 . C_6H_3(OH)_2$ selbst, das in erster Linie zum Versuch herangezogen war.

Kondensationen mit Orcinmonomethyläther.

Darstellung des 4-Aethoxy-7-methoxy-indenocumarins.



10 g oxalessigsaures Aethyl,
5 g Orcinmonomethyläther[17],
50 g 80%ige wässrige Schwefelsäure

werden in einem Kölbchen vermischt und eine Stunde auf dem Wasserbade erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird sofort kastanienbraun und scheidet eine ölige Masse aus, die langsam fester wird. Nach beendetem Erwärmen wird der flüssige Anteil des Reaktionsgemisches von dem festen Anteil durch Abgießen getrennt. Der feste Anteil wird mit Wasser gewaschen und mit Aether übergossen. Es scheidet sich

17. Der Orcinmonomethylaether ist in der Literatur als von öligem Aggregatzustande beschrieben und wurde auch in dieser Form käuflich bezogen. Nach einiger Zeit erstarrte aber das Oel zu einem Kristallbrei. Die derben, schwach gelben Kristalle zeigen den Schmelzpunkt 55—57°.

dabei bald ein weißer Niederschlag am Boden der tiefroten Lösung ab. Diese in Aether nahezu unlösliche Substanz läßt sich von anhaftenden Verunreinigungen und Nebenprodukten durch wiederholtes Auswaschen mit Aether befreien. Auch in Alkohol ist sie recht schwer löslich. Sie wurde zunächst mit wenig Alkohol digeriert und ihr dadurch noch weitere Anteile der roten Substanz entzogen und schließlich mit viel Alkohol ausgekocht. Der Rückstand sowohl wie die aus dem heißen Alkohol sich spontan beim Abfiltrieren wieder ausscheidende Substanz zeigten einen hohen Schmelzpunkt (270°); letztere Menge wurde zur Analyse benutzt.

Analyse:

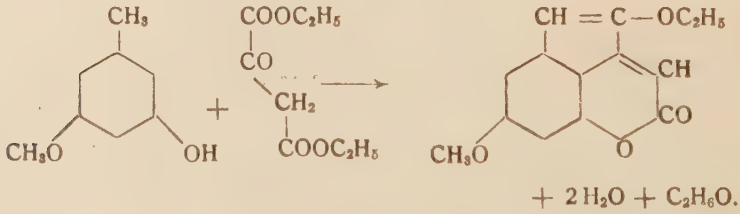
0,1107 g Subst.: 0,2773 g CO_2; 0,0511 g H_2O.

Für $C_{14}H_{12}O_4$:

Ber.: C 68,83; H 4,92.

Gef.: C 68,32; H 5,17.

Die Werte stimmen auf das gesuchte Aethoxymethoxyindenocumarin von der eingangs angeführten Formel und der Entstehungsvorgang ist folgender:



$+ 2H_2O + C_2H_6O.$

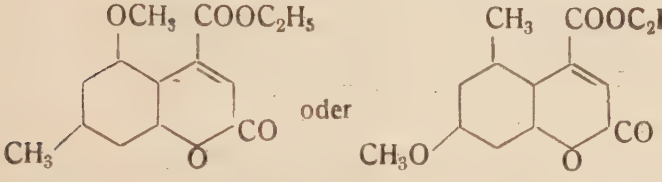
Die Schwerlöslichkeit in Aether und heißem Alkohol, sowie ein hoher Schmelzpunkt ist den gefundenen Indenocumarinderivaten gemeinsam.

In den Aetherauszügen des Rohproduktes dieser Verbindung befindet sich neben einem tiefrot gefärbten Oel auch ein niedriger schmelzender, farbloser Körper, dessen

Reinigung einige Schwierigkeiten bereitet. Es gelang aber, diese Verbindung als Hauptprodukt in reiner Form und reichlicher Menge herzustellen durch Verwendung von alkoholischer (statt wässriger) 80%iger Schwefelsäure.

Es war der

5,7-Methyl-methoxy-cumarin-4-carbonsäure-äthylester.



Die Arbeitsweise war die gleiche wie bei der Paarung der Kresole mit dem Oxalessigester (s. beispielsweise S. 38), und zwar wurden angesetzt:

10 g Oxalessigsäureäthylester,
10 g Orcinmonomethyläther,
50 g alkoholische Schwefelsäure.

Nach zweistündigem Erhitzen der stets umgerührten Mischung wurde sie mit Wasser verdünnt und ausgeäthert. Sowohl die Aetherlösung wie auch die wässrig-saure Mutterlauge waren tiefrot. Der Aether wurde erschöpfend mit Alkali behandelt, gewaschen, getrocknet und dann eingeengt. Hierbei schieden sich an den Gefäßwandungen reichlich Kristalle ab. Nach völligem Verdampfen des Aethers hinterblieb ein blutrotes Oel. Als dieses mit wenig Alkohol digeriert wurde, setzte es sich zu einem Kristallbrei um, der sich abnutschen ließ. Die mehrfach mit Alkohol gewaschenen Kristalle waren schließlich rein weiß. Nach dem Umkristallisieren aus Alkohol zeigten die jetzt prächtigen weiß-glänzenden Nadeln den Schmelzpunkt 122°. Die Substanz war einheitlich, d. h.

frei von der vorher beschriebenen hochschmelzenden (270°), was die ganz leichte Löslichkeit in warmem Alkohol auch wohl verständlich machte. Die Ausbeute betrug 3 g, das sind 22% der Theorie.

Analyse:

0,1822 g Subst.: 0,4246 g CO_2; 0,0907 g H_2O.

Für $C_{14}H_{14}O_5$:

Ber.: C 64,12; H 5,38.

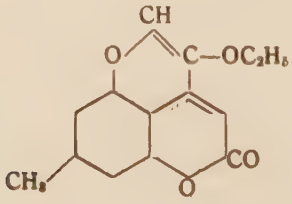
Gef.: C 63,57; H 5,57.

Es handelt sich also um den Methylmethoxycumarincarbonsäureäthylester, vermutlich von der obigen ersterwähnten Formel I, die zur Indenocumarinbildung nicht befähigt ist[18].

Der Ester stimmt in seinen Eigenschaften mit den Kresolesterprodukten überein: die Lösung in kalter konzentrierter Schwefelsäure ist wieder grünlichgelb; Chloroform löst spielend leicht, Petroläther nur sehr schwer.

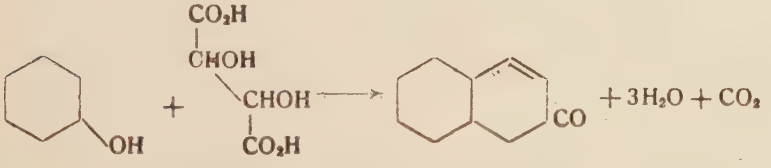
---

18. Vielleicht liegt in dem blutrot gefärbten Nebenprodukte eine ringförmige Verbindung der Formel vor:



Kondensationen von Weinsäure mit Phenolen zu 4-Oxycumarinen.

Versuche, die Weinsäure zu Cumarinsynthesen heranzuziehen, scheinen bisher noch nicht ausgeführt worden zu sein. Sie entbehrten insofern nicht eines gewissen Reizes, als sich die Ueberführung von Weinsäure in Cumarin[19] durch Paarung der ersteren mit Phenol in folgendem Sinne



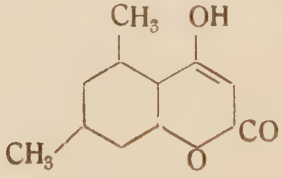
als eventuell möglich voraussehen ließ. Meine diesbezüglichen Versuche nahmen zeitlich einen großen Raum ein, sie führten aber nur insofern zu Teilerfolgen, als ich feststellen konnte, daß beim Erhitzen von Weinsäure und Phenol mit wasserentziehenden Mitteln (Phosphorsäure und Schwefelsäure) hier und da Geruch nach Cumarin auftritt. Erst später, als die in reicherer Menge erhaltenen Kondensate der Analyse unterworfen werden konnten, stellte es sich heraus, daß bei der bearbeiteten Reaktion kein Kohlendioxyd sondern Kohlenmonoxyd austritt, demgemäß statt der erwarteten wohlriechenden Cumarine die geruchlosen Oxycumarine entstehen. Da diese zudem in Soda löslich sind — es sind die sogenannten „Benzotetronsäuren" von Anschütz —, so war das Produkt der Kondensation nicht in den neutralen ätherlöslichen Anteilen, sondern in den alkalischen Auszügen der letzteren zu suchen.

19. Ein Vorgang, der hier und da in der Natur beispielsweise bei der Bildung des Weinaromas sich abspielen dürfte.

Wie bei fast allen Cumarinsynthesen, so versagte auch hier wieder das einfache Phenol als Reaktionskomponente, und die Ausbeute an der einfachen „Benzotetronsäure" war minimal. Hinzu kommt noch die Schwierigkeit, die geringe Menge derselben aus der Zahl der sauren Reaktionsprodukte, Spaltsäuren usw. der Weinsäure herauszuholen.

Die Erfahrung, daß sich besonders das sym. Xylenol zu Cumarinsynthesen eignet, machte ich mir zunutze und konnte dann auch aus Weinsäure und s-Xylenol nach zahlreichen Vorversuchen eine befriedigendere Ausbeute am gesuchten Oxycumarin erzielen, insbesondere nachdem dessen Eigenschaften erkannt waren und dadurch ein Fingerzeig für die Isolierung aus der Reaktionsmischung gegeben war.

Kondensation von sym. Xylenol mit Weinsäure zum 5,7-Dimethyl-4-oxycumarin.



5 g Weinsäure und
5 g sym. Xylenol

wurden in einem Kölbchen mit 22 ccm conc. Schwefelsäure versetzt und die Mischung so lange geschüttelt, bis die Weinsäure völlig in Lösung gegangen war.

Darauf wurde die Mischung eine Stunde auf dem Wasserbade erhitzt. Hierbei färbte sich das Reaktionsgemisch unter lebhafter Entwicklung eines Gases, das als Kohlenoxyd identifiziert wurde, dunkelbraun. Nach dem Erkalten wurde die Masse in kaltes Wasser gegossen, wobei sich ein ockergelber Niederschlag abschied, der sich bald zu

Flocken vereinigte. Der Niederschlag wurde abgenutscht, mit Aether übergossen und viermal mit Aether ausgewaschen. Die Hauptmenge blieb ungelöst zurück.

Darauf wurde aus heißem Alkohol umkristallisiert. Es resultierten schöne farblose Nadelprismen vom Schmelzpunkt 208°. Die Ausbeute betrug 1,5 g.

Analyse:

0,1764 g Subst.: 0,4469 g CO_2; 0,0884 g H_2O.

Für $C_{11}H_{10}O_3$:

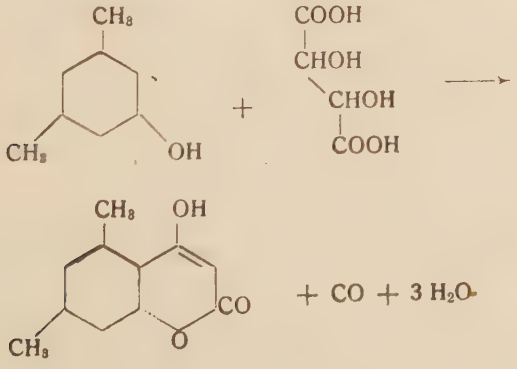
Ber.: C 69,47; H 5,66.

Gef.: C 69,10; H 5,61.

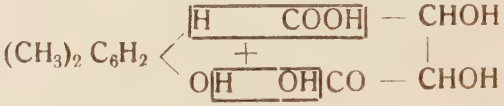
Das 5, 7-Dimethyloxycumarin ist in Alkalien und Sodalösung löslich und kann durch Säuren wieder gefällt werden.

In den meisten organischen Solventien ist es unlöslich. Schwer löslich ist es in Eisessig und Alkohol in der Wärme. In Wasser ist es in Spuren löslich, die durch Zusatz von Säuren ausgeschieden werden. Die Lösung gibt mit Eisenchlorid betupft die für Benzotetronsäure charakteristische dunkelbraune Färbung.

Die Entstehungsweise der Verbindung wird durch folgendes Schema erläutert:



Vermutlich findet der Ringschluß unter Austritt von Wasser einerseits und Ameisensäure andererseits statt:



und es wird dem Dioxydihydrocumarinderivat noch ein Mol Wasser entzogen.

Um den gefundenen Körper als 4-Oxycumarinderivat restlos zu identifizieren, mußte versucht werden, auf ähnlichem Wege zu einem bekannten Derivat des 4-Oxycumarins — Körper, die von Anschütz und Mitarbeitern schon ziemlich eingehend untersucht worden waren — zu gelangen.

Auf diese Versuche habe ich, wie oben erwähnt, viel Zeit und Mühe verwendet und die Ansätze unter Variationen der Bedingungen vielfach wiederholt. Die Ergebnisse entsprachen aber meist nicht den Erwartungen und die Reaktion verlief vielfach in anderem als dem gewünschten Sinne.

Von der Anführung dieser Versuche möchte ich der Kürze halber, und da die Ergebnisse noch nicht durchsichtig genug sind, absehen.

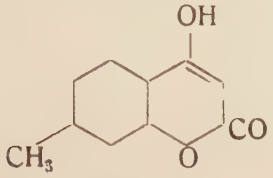
Die Versuche wurden mit Phenol und seinen Homologen, sowie dem Resorcin und dessen Homologen ausgeführt, wobei im letzteren Falle dunkelbraune, fast schwarz gefärbte Kondensate erhalten wurden[20].

Bei dem m-Kresol waren die Versuche von nachweisbarem Erfolg gekrönt, und ich erhielt bei der Paarung des-

20. Das aus Eisessig umkristallisierte in fast schwarzen Prismen erhaltene hoch schmelzende Resorcinprodukt ergab bei der Analyse

selben mit Weinsäure das schon von Anschütz auf anderem Wege erhaltene

7-Methyl-4-oxycumarin.



Es gelang, dieses Oxycumarin in einer Ausbeute von 4% der Theorie zu erhalten.

20 g Weinsäure wurden in 25 g Wasser gelöst und nach Zugabe von 75 g konzentrierter Schwefelsäure mit 20 g m-Kresol versetzt; das zuerst trübe Gemisch klärt sich bald zu einer gelbbraunen Lösung auf und wird 1 Stunde steigend von 130 auf 145° erhitzt, wobei eine Kohlenoxydentwicklung auftritt. Im Laufe der Reaktion nimmt die Färbung an Intensität zu, ohne merklich dunkler zu werden. Erst gegen Ende der Reaktion ist das Gemisch dunkelbraun. Beim Eingießen in kaltes Wasser scheidet sich ein brauner

---

Zahlen, die annähernd auf das gesuchte 4. 7-Dioxycumarin stimmten:

0,1634 g Subst.: 0,3800 g CO_2; 0,0672 g H_2O.

Für $C_9H_6O_4$:

Ber.: C 60,7; H 3,3.

Gef.: C 59,8; H 3,8.

Desgleichen gab ein aus Orocinmonomethyläther und Weinsäure erzieltes braun gefärbtes Produkt vom Schmelzpunkt über 300°, dessen Reinigung Schwierigkeiten bereitete, bei der Analyse Werte, die den für das erwartete Oxy-methoxy-methylcumarin erforderlichen nahe kommen.

0,1223 g Substanz: 0, 2821 g CO_2; 0,0540 g H_2O.

Ber.: $C_{11}H_{10}O_4$; C 64,1; H 4,8.

Gef.: C 62,90; H 4,94.

öliger Niederschlag aus. Es wird gründlich ausgeäthert und der Aetherauszug mit Sodalösung ausgeschüttelt. Der Sodaauszug wird mit Salzsäure abgestumpft bis eine Trübung auftritt und darauf ausgeäthert. Dabei wird ein großer Teil der sonst kaum zu entfernenden Verunreinigungen in Aether gelöst. Darauf wird der Sodaauszug mit Salzsäure übersättigt, wobei ein rötlich gefärbter Niederschlag sich ausscheidet, der sehr bald kristallinisch wird. Ausbeute 0,9 g.

Nach dem Abfiltrieren wird mehrmals aus kochendem Wasser mit Blutkohle umkristallisiert. Es resultieren seidenglänzende, im feuchten Zustande weiche Nadeln.

Anschütz gibt als Schmelzpunkt des 7-Methyl-4-oxycumarins 217° an. Das auf diesem Wege erhaltene Produkt schmolz noch nicht ganz scharf und um einige Grade niedriger. Dies rührt von Verunreinigungen her; denn der Schmelzpunkt des Rohproduktes lag zuerst bei ungefähr 170°—180°. Nach zweimaligem Umkristallisieren stieg er auf 207—211°, nach weiterem Umkristallisieren auf 214°, wobei aber immer noch ein vorangehendes Erweichen zu beobachten war. Anscheinend befindet sich noch immer eine geringe Menge einer anderen Säure von gleichen Lösungsverhältnissen in dem Produkt, welche nur sehr schwer durch Umkristallisieren zu entfernen ist.

Wenn es mir bisher auch nicht möglich war, die Verbindung mit einer nach den Angaben von Anschütz hergestellten Substanzmenge direkt zu vergleichen, so hege ich nach den bisher beobachteten Eigenschaften des Körpers keinen Zweifel, daß das aus Weinsäure und m-Kresol gewonnene Kondensat mit der 7-Methylbenzotetronsäure identisch ist. Die beabsichtigte Weiterführung der Untersuchungen mußte aus Anlaß des Kriegsdienstes an dieser Stelle unterbrochen werden.

C. Zusammenfassung der Ergebnisse.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit lassen sich kurz wie folgt zusammenfassen:

Es wurde gefunden, daß der Oxalessigester sich mit Phenolen unter dem Einfluß von 80%iger alkoholischer oder wässriger Schwefelsäure zu Cumarin-carbonsäuren resp. deren Estern kondensieren läßt. Hierbei tritt die der CH_2-gruppe benachbarte Carboxalkyl-gruppe unter Alkoholabgabe in Reaktion, was durch Anwendung eines gemischten Esters (Oxalessigsäure-methyl-äthyl-ester) bewiesen wurde. Durch teilweise Verseifung der Ester finden sich auch Anteile der freien Säuren in den Kondensationsgemischen. Diese Carbonsäuren konnten in reinerer Form durch Verseifen der isolierten Ester mittels kalter 30%iger Kalilauge erhalten und dadurch identifiziert werden.

Daß die entstehenden Kondensate Cumarinderivate darstellen, konnte an mehreren Beispielen durch Abbau der Ester zu den zugehörigen Cumarinen gezeigt werden.

Methylsubstituenten am Phenolkern begünstigen die Paarung derart, daß die Methylgruppe in der para-Stellung den wirksamsten Einfluß ausübt und diejenige in der meta-Stellung in zweiter Linie in Frage kommt.

Die folgende Tabelle gibt hierüber ein übersichtliches Bild:

Schmelzpunkte und Ausbeuten der Cumarincarbonsäureester aus Oxalessigester und Phenolen.

Phenolkomponente	Smp. d. Kondensationsprodukte	Ausbeute an Cumarincarbons.ester	Smp. d. zugehörig. Säure-
Phenol	78°	4% d. T.	179°
o-Kresol	92°	6,5% „	234°
m-Kresol	97°	30% „	196°
p-Kresol	81° [1])	80% „	183° [2])
sym. Xylenol . .	96°	40% „	—
Orcin-monomethyläther . .	122°	22% „	—

Die hohe Ausbeute an p-Methylcumarincarbonsäureester findet ihre Erklärung darin, daß ein Eingriff des Oxalessigesters in der p-Stellung zum phenolischen Hydroxyl beim p-Kresol nicht möglich ist. Die Tendenz zur Bildung von Kondensaten in der p-Stellung liegt jedenfalls stark vor, wie das Verhältnis der Ausbeuten beim Phenolprodukte von Cumarincarbonsäureester und p-Oxyphenylprodukt deutlich zeigt.

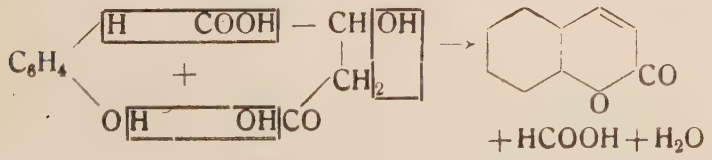
Die Methylgruppe in der peri-Stellung zur Carboxäthylgruppe eines Methylcumarincarbonsäureesters gibt zur Bildung eines neuen Ringes durch intramolekulare Wasserabspaltung Anlaß. Zu dem Zwecke wird aber die alkoholische Schwefelsäure zweckmäßig durch wässrige (von 75–80% Schwefelsäuregehalt) ersetzt. Die entstehenden

1. und 2. Die Angabe in der Literatur, daß die Verbindung bei 155—157° schmelze und die zugehörige Carbonsäure bei 200° (Dey Soc. 107, 1606) wurde widerlegt.

neuartigen tricyklischen Körper wurden Indenocumarine benannt. Drei Fälle von solchen konnten untersucht werden: bei dem m-Kresol, dem sym. Xylenol und dem Orcinmonomethyläther. Die Produkte zeigen im Gegensatz zu den Estern — die ebenfalls isoliert werden konnten — einen wesentlich höheren Schmelzpunkt, sowie Schwerlöslichkeit in Aether und siedendem Alkohol. Ihre Lösungen in konzentrierter Schwefelsäure sind farblos, während diejenigen der Ester grünlich-gelb sind.

Eine weitere neue Cumarinsynthese wurde bei der Paarung von Weinsäure mit Phenolen (unter dem Einfluß von wässriger Schwefelsäure) gefunden. Hier findet unter Austritt von drei Mol. Wasser und einem Mol. Kohlenoxyd ein Ringschluß statt, der zu 4-Oxycumarinen (Benzotetronsäuren) führt. Die Synthese konnte bei dem m-Kresol und sym. Xylenol durchgeführt werden, während die Untersuchungen mit anderen Phenolen aus äußeren Gründen bisher nicht zum Abschluß gebracht werden konnten.

Jedenfalls ist als feststehend zu betrachten, daß die Verknüpfung der Weinsäure mit dem Kern des Phenols durch Austritt von Ameisensäure erfolgt, welche Tatsache einen Rückschluß erlaubt auf die ganz ähnliche Kombination von Aepfelsäure und Phenol zum Cumarin. Die allgemein verbreitete Ansicht, daß in letzterem Falle die Aepfelsäure vor der Paarung in Malonsäurehalbaldehyd und Ameisensäure zerfalle und der erstere dann die Reaktionskomponente bilde, kann als widerlegt betrachtet werden. Der Ringschluß findet vielmehr unter Austritt von Ameisensäure derart satt, daß das Phenol den Wasserstoff und die Aepfelsäure die Carboxylgruppe hergibt:



Vorliegende Arbeit wurde vom Wintersemester 1916/17 bis zum Wintersemester 1917/18 im Organischen Laboratorium der Königl. Technischen Hochschule zu Berlin auf Veranlassung und unter Leitung des stellvertretenden Vorstehers Herrn Prof. Dr. H. Simonis ausgeführt. Für die lebhafte Anteilnahme und tatkräftige Unterstützung, die Herr Prof. Simonis meiner Arbeit hat angedeihen lassen, fühle ich mich zu großem Danke verpflichtet und möchte nicht verfehlen, auch an dieser Stelle dafür meinen herzlichsten Dank auszusprechen.

Lebenslauf

Ich, Wolfgang Ponndorf, wurde am 3. August 1894 als Sohn des praktischen Arztes, jetzigen Sanitätsrats Dr. Wilhelm Ponndorf und seiner Gattin Else geb. Pfeiffer in Weimar (Großherzogtum Sachsen) geboren und wurde daselbst erzogen. Ich bin evangelisch und Staatsangehöriger des Großherzogtums Sachsen-Weimar.

Nach 3 jährigem Besuch der Vorschule und 9 jährigem Besuch des Wilhelm-Ernst-Gymnasiums in Weimar bestand ich Ostern 1913 das Abiturium und studierte darauf 3 Semester Chemie an der Universität Tübingen.

Bei Ausbruch des Krieges trat ich beim Jägerregiment zu Pferde Nr. 6 als Kriegsfreiwilliger ein und machte bis Juli 1915 den russischen Feldzug mit. Infolge einer schweren Erkrankung für längere Zeit als garnisondienstfähig befunden, wurde ich 1916 nach Berlin zum Militärversuchsamt kommandiert und hatte hier Gelegenheit, mein Studium fortzusetzen.

Nachdem ich Juli 1916 in Tübingen das erste und November 1916 in Charlottenburg das zweite Verbandsexamen bestanden hatte, legte ich am 29. November 1917 das Doktorexamen an der Berliner Universität ab.